

Poly(D,L-lactide)를 외부 껍질로 하고 Alginate 또는 Chitosan을 내부 코어로 구성한 이중미립구 담체의 약물방출 특성

김자원* · 송민정 · 이상민 · 임소령 · 정수진 · 김홍성[†]

부산대학교 바이오소재학과, *부산대학교 헬스테크놀로지 협동과정
(2012년 4월 5일 접수, 2012년 5월 29일 수정, 2012년 6월 4일 채택)

Drug-release Properties of Double-layered Microspherical Carriers which Consist of Outer Shell of Poly(D,L-lactide) and Inner Core of Alginate or Chitosan

Ja Won Kim*, Min Jeong Song, Sang Min Lee, So Ryong Lim, Su Jin Jung, and Hong Sung Kim[†]

Dept. of Biomaterial Engineering, Pusan National University, Gyongnam 627-906, Korea

*Dept. of Health Technology, Pusan National University, Gyongnam 627-906, Korea

(Received April 5, 2012; Revised May 29, 2012; Accepted June 4, 2012)

초록: 경구투여를 통한 친수성 약물의 방출조절을 위하여 이중층으로 된 고분자 담체를 설계하였다. 생체고분자인 alginate와 chitosan은 각각 극성 흡수성분으로, poly(D,L-lactide)는 소수성 피막으로, 그리고 theophylline과 diclofenac sodium은 모델 약물로 사용하였다. 담체는 지연방출과 이어지는 지속방출을 위하여 외부 껍질은 poly(D,L-lactide)로, 내부중심은 약물과 함께 알지네이트 또는 키토산으로 구성되어진 이중층의 미립구 담체로 성형하였다. 담체와 약물 간의 극성 조합으로 인한 담체의 모폴로지와 약물방출 거동을 조사하였다. 담체와 약물 그리고 pH 환경의 상대적 극성이 약물방출 특성에 상당한 영향이 있음을 확인하였다.

Abstract: Double-layered polymeric carrier was designed for release control of hydrophilic drug in oral administration. Biopolymeric chitosan and alginate were examined as polar absorbents, poly(D,L-lactide) as a hydrophobic shell, and theophylline and diclofenac sodium as loading drugs. The fabrication of the carriers was prepared in the form of double-layered microsphere for delayed and successively extended release, which consisted of outer shell of poly(D,L-lactide) and inner core of alginate or chitosan with drugs. Morphologies and drug-release behaviors of the carriers were investigated, which were influenced by a combination of polarity between carrier and drug. It was confirmed that the relative polarities of the carriers, the drugs, and the environmental pH affected significantly the drug-release property.

Keywords: chitosan, alginate, poly(D,L-lactide), microsphere, release.

서 론

경구투여를 통한 약물의 흡수는 약물만으로 그 흡수속도를 조절하거나, 특정 흡수지역을 표적화하기 어렵다. 투여된 약물은 상부 소화기관인 위의 산성환경과 십이지장의 소화효소에 의해 심각한 손상을 받는다. 이러한 점들을 개선하기 위하여 약물을 보호하고 하부소화기관에서의 빠른 확산 등을 위하여 조형제를 사용한다.¹⁻³ 조형제 성분으로 cellulose acetate, ethyl cellulose 등의 cellulose계 유도체와 poly(vinyl acetate) 등 아크릴계 고분자가 지속방출(extended release)을

위한 소수성 고분자 담체로 사용되며,^{4,6} pH 감응성인 hydroxypropyl methylcellulose와 그 유도체, poly(methacrylic acid) 공중합체 등이 지연방출(delayed release)을 위한 극성 고분자 담체로 사용되고 있다.⁷⁻¹⁰ 근래에는 지속방출의 효율을 높이기 위하여 polylactide와 같은 분해성 고분자를 이용한 약물 전달 연구도 보고되고 있다.¹¹⁻¹⁴ 그러나 경구투여에 있어서 이러한 단일 기질(single matrix)에 의한 전달시스템으로는 지속방출과 지연방출 동시에 만족하는 방출제어의 효과를 얻기 어렵다. 따라서 PLA와 PLGA 등의 비이온성인 생분해성 고분자에 의한 이중층 구조의 미립구를 이용한 방출제어를 연구하고 있다.¹⁵⁻¹⁸

모델약물로 사용한 theophylline(TP)은 천식 등의 크로노테라피를 위해 장에서의 방출제어가 필요한 잠재적 양이온성의

[†]To whom correspondence should be addressed.
E-mail: khs@pusan.ac.kr

천식치료제이고, diclofenac sodium(DS)은 음이온성의 비스테로이드성 항염증제로 반감기가 짧고 위장에서 출혈과 궤양을 유발하는 부작용이 있어 방출제어가 요구되는 약물이다.

근래 지연방출을 위한 pH 감응성 담체로 천연고분자인 alginate와 chitosan을 이용한 연구가 활발하다. Alginate는 수용액상에서 음이온성으로 산성환경에서 수축함으로써 위에서의 약물방출을 차단하며, chitosan은 산성용액에서 양이온성으로 위에서 팽윤한다.^{19,20} 따라서 이들의 이용은 약물방출의 pH 감응성을 조절할 수 있으며,^{21,22} 특히 변하기 쉬운 단백질 약물의 보호를 위해 검토되었다.²³ 이들의 담체로서의 장점은 세포적합성이 우수하고 세포부착성, 항균작용, 세포재생을 촉진시키는 기능이 있으며 특히 소수성 담체에서의 낮은 수용성 약물의 용해도를 향상시킬 수 있다.^{24,25}

고분자전해질 담체는 pH 환경의 변화에 따라 극성 관능기가 비활성화하거나 활성화하고, 따라서 고분자 사슬이 수축하거나 이완하여 졸-겔 상전이가 일어남으로써 그 내부에 담고 있는 약물의 이동을 제어하게 된다.^{26,27} 그러나 약물의 방출은 고분자 담체의 구조적 상전이와 더불어 극성 관능기의 활성화로 인한 약물과의 분자간 상호작용에 의해 영향을 받는다. 이는 약물방출을 설계하는데 있어서 주요한 요소가 된다. 따라서 상부소화기관에서의 지연방출과 하부소화기관에서의 지속방출을 위한 담체의 설계는 복합기질을 기반으로 전달하려는 약물의 극성과 더불어 연구되어야 한다. 그럼에도 불구하고 담체의 상전이와 약물과의 극성 차에 따른 방출 거동을 자세히 살펴 본 연구는 드물다.

본 연구는 지속방출과 지연방출의 효과를 동시에 얻기 위하여 천연고분자인 alginate 또는 chitosan을 담체로 하여 약물이 담지된 코어를 구성하고, 그 외부를 생분해성의 소수성 고분자인 poly(D,L-lactide)로 둘러싼 이중미립구(double-layered microsphere)를 준비하였다. 여기에 TP과 DS을 모델 약물로 하여 담체와의 상호 극성 차에 따른 담체의 성형성과 *in vitro* 소화기관의 pH 환경에서의 약물방출 거동을 조사하였다.

실 험

재료 및 시약. 담체로 사용한 sodium alginate은 Junsei Chemical Co. Ltd.(Japan)에서 구입하였고, chitosan은 Teahoon Biotech. Ltd.(Korea)에서 구입한 550 cps 등급을 정제하여 사용하였다. 그리고 poly(D,L-lactide)(이하 PDLLA)는 Cargill Dow Polymer LLC(USA)에서 제공한 것을 정제하여 사용하였으며, poly(vinyl alcohol)(이하 PVA)은 Hayashi Pure Chemical Industries. Ltd.(Japan)에서 분자량 2000 g/mol인 것을 구입하여 사용하였다. 모델 약물인 theophylline과 diclofenac sodium는 각각 Sigma Chemical Company(USA)와 Tokyo Kasei Kogyo Co. Ltd. (Japan)에서 구입하여 사용하였다. 여기서 사

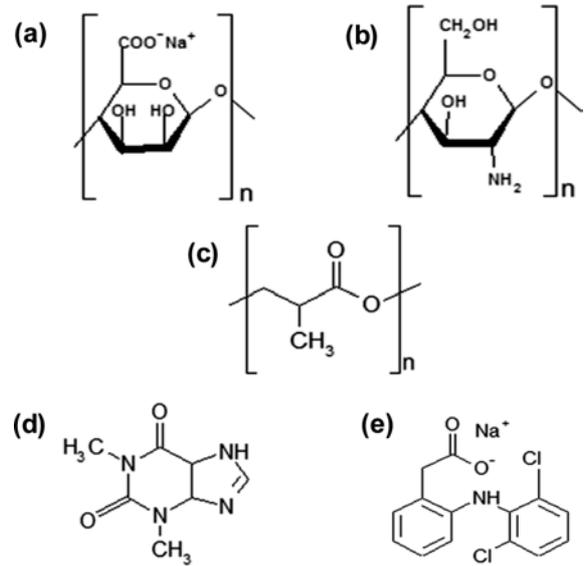


Figure 1. Chemical structures of carriers and drugs: (a) sodium alginate; (b) chitosan; (c) poly(D,L-lactide); (d) theophylline; (e) diclofenac sodium.

용한 담체와 약물의 분자구조는 Figure 1과 같다.

이중미립구의 준비. 이중미립구는 수중유상인 W/O/W 유체를 용매증발법(solvent-evaporation method)에²⁸ 의해 준비하였다. 담체로 0.2 w/v% sodium alginate 수용액 또는 chitosan 산성수용액에 모델약물인 TP 또는 DS을 전체 고분자 중량당 20 w/w%를 첨가하여 수용액상(W₁)을 만들고, methylene chloride에 10 w/v% PDLLA를 용해하여 유상(O)을 준비한 후, 상기 수용액상(W₁)을 계면활성제인 0.25 w/v% PVA와 함께 유상(O)에 균일한 속도로 교반하여 분산시켜 W₁/O 상을 형성하였다. 이것을 0.25 w/v% PVA용액(W₂)에 격렬히 교반하며 적하시켜 W₁/O/W₂ 에멀전을 형성시켰다. 이 에멀전은 methylene chloride와 그 밖에 첨가된 수용성분들을 용출시켜 미립구의 강도를 증가시키기 위해 5시간 이상 교반하였다. 이후 증류수를 첨가하여 성형된 입자표면의 약물과 계면활성분을 수 회 세척한 후 24시간 동안 동결 건조하여 이중미립구를 제조하였다.

이렇게 준비된 이중미립구는 담체(alginate 또는 chitosan)와 약물(TP 또는 DS)이 혼입되어 있는 내부 코어와 그 외부에 PDLLA가 둘러싸고 있는 구조를 가졌다.

시험에 사용한 시료의 종류는 내부 코어의 담체와 약물의 조합에 따라 alginate-theophylline(이하 AG-TP), alginate-diclofenac sodium(AG-DS), chitosan-theophylline(CT-TP)과 chitosan-diclofenac sodium(CT-DS)으로 각 조성별 형태적 특성을 Table 1에 나타내었다.

물성 분석. 주사전자현미경(scanning electron microscope, SEM: Hitachi-S4700, Japan)을 이용하여 제조된 이중미립구

Table 1. Constituents, Shape of Inner Core, Surface Features, and Average Diameter of Double-layered Microspheres

Abbr.	Inner core			Outer shell			Specimen group
	Polymer	Drug ^a	Shape	Polymer ^b	Surface	Ø(µm)	
AG-TP	Alginate	TP	Microsphere	PDLLA	Even	112	Interactive
CT-DS	Chitosan	DS	Microsphere	PDLLA	Even	209	
AG-DS	Alginate	DS	Sponge	PDLLA	Rugged	263	Repulsive
CT-TP	Chitosan	TP	Sponge	PDLLA	Rugged	233	

^aTP: Theophylline, DS: Diclofenac sodium. ^bPDLLA: Poly(D,L-lactide).

의 표면과 액체질소에 의해 동결 파손된 이중미립구 내부의 형상과 크기를 관찰하였다.

In vitro 약물방출 거동은 phosphate buffered saline(PBS) 용액에 7 w/v% 이중미립구를 넣어 현탁하고, shaking water bath 안에서 100 rpm으로 교반하면서 일정 기간 별로 시료를 취하여 275와 272 nm에서 TP와 DS의 흡광도를 각각 측정하여 시료 g당 방출량을 구하였다. 모든 시료는 장의 pH 환경인 pH 7.4에서 수 일간 약물의 방출을 관찰하였고, 위를 통과하는 시간을 고려하여 pH 1.2에서는 4시간 동안의 방출량을 조사하였다.

결과 및 토론

모폴로지. Figure 2는 주사전자현미경에 의해 관찰된 이중미립구의 형상과 표면구조를 나타낸 사진이다. Table 1에서와 같이 내부층을 형성하고 있는 담체와 약물이 상호 극성인력을 가지는 조합(interactive group: AG-TP와 CT-DS)에 의한 이중미립구는 약간 불규칙한 구형으로 평균 직경이 약 112~209 µm로 비교적 작은 크기로 형성되었고, 표면은 두껍고 매끈한 편이었다(Figure 2(a)~(d)). 그리고 Figure 3에서 나타난 바와 같이 이들의 크기 분포는 상대적으로 넓은 편이었다. 이에 비하여 상호 반발력을 가지는 조합(repulsive group: AG-DS와 CT-TP)의 이중미립구는 분포가 좁은 약 233~263 µm의 평균 직경을 가지는 거의 완전한 구 형상을 이루며, 표면에는 많은 요철이 형성되었다(Figure 2(e)~(h)). 특히 chitosan과 TP의 조합은 매우 균일한 요철을 가진 완전한 구형의 이중미립구를 형성하였다.

한편, 이들 두 조합의 내부 코어에 있어서의 차이는 더 뚜렷하였다. Figure 4에서 나타난 바와 같이 동결 파단한 단면을 통해 살펴본 내부 코어의 형상은 interactive group에 있어서는 공동(cavity)을 가지며, 그 속에 담체와 약물이 직경 약 5 µm 이하의 미세미립구들을 형성하여 응집되어 있었다. 이는 interactive group에 있어서는 담체와 약물간의 결합력에 의해서 W₁ 수용액상에서 미세한 젤을 형성하게 되고, 따라서 W₁/O 상에서는 다수의 젤상이 함유된 에멀전 미셀을 형성한다. W₁/O/W₂ 미셀의 용출과 건조과정에서 내부의 젤상

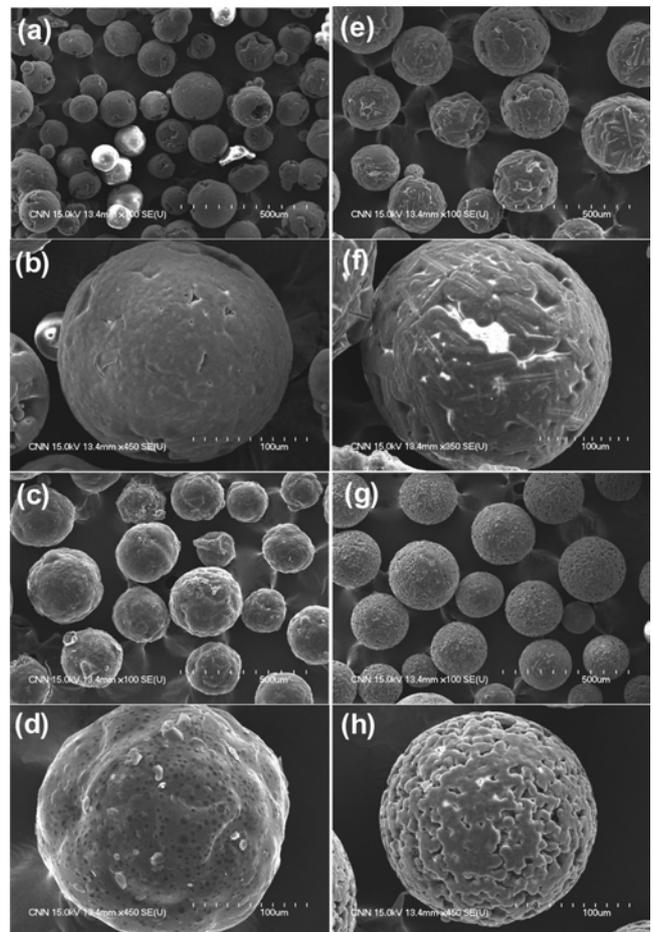


Figure 2. SEM micrographs of double-layered microspheres (×100 and ×450): (a),(b) AG-TP; (c),(d) CT-DS; (e),(f) AG-DS; (g),(h) CT-TP.

이 빠르게 미세미립구를 형성하고, 이로 인해 내부의 부피가 줄고, 이를 둘러싼 소수성 PDLLA는 수축하면서 응고되어 비교적 두껍고 매끈한 표면과 내부에 공동이 형성되는 것으로 생각된다. 그러나 repulsive group에 있어서는 내부 전체가 많은 공극을 가지는 다공체(sponge)를 형성하였다. 이는 W₁ 상에서 균일한 수용액상을 유지한 채로 에멀전이 되고 W₁/O/W₂ 미셀의 용출과 건조과정에서 외부의 PDLLA가 내부에 있

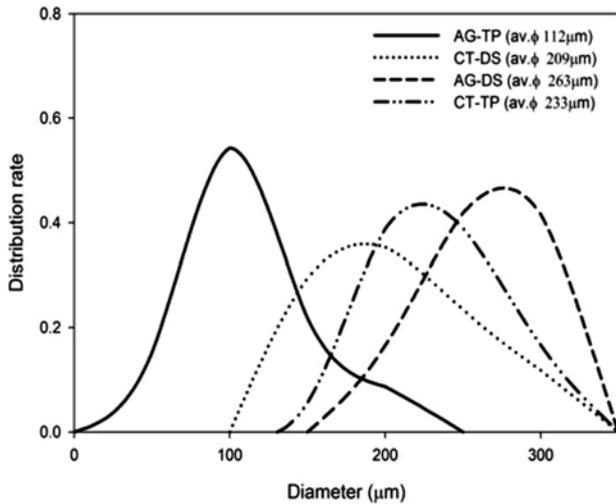


Figure 3. Distribution rate vs. diameter of double-layered microspheres.

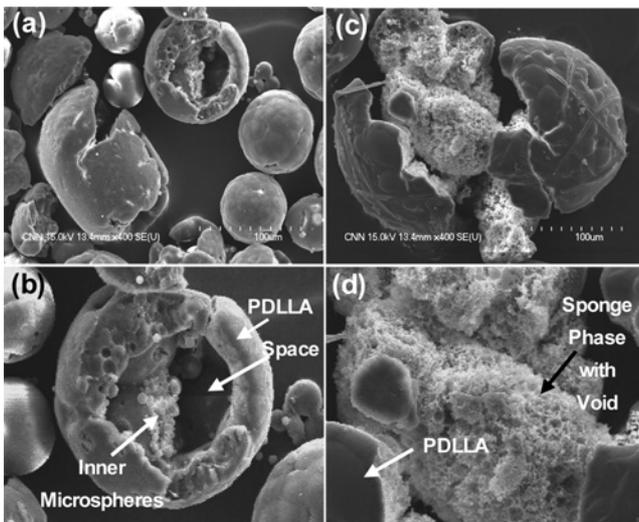


Figure 4. SEM micrographs on broken section of double-layered microspheres: (a),(b) AG-TP; (c),(d) AG-DS.

는 극성 고분자와 약물의 상분리보다 먼저 또는 동시에 응고됨으로써 내부는 상분리에 따른 다공질상을 형성하고 외부 PDLLA층은 균열 또는 응집이 일어나 요철이 많은 표면을 가지며 상대적으로 큰 사이즈의 완전한 구 형태를 형성하는 것으로 생각된다. 이러한 구조는 PLLA를 외부겹질로 하고 PLGA와 친수성 약물을 내부코어로 하는 W/O/W 미립구에 있어서도 형성되었다.¹⁸

Alginate에 의한 약물방출 효과. *In vitro* 상의 pH 환경인 pH 7.4 PBS buffer에서 alginate를 기질로 하는 미립구의 시간에 따른 약물방출 거동을 Figure 5에 나타내었다. AG-TP 조합에서는 성형과정에서 alginate의 카르복실기가 음이온으로 전리되어 용해하고 이에 따라 양이온으로 활성화되는 TP

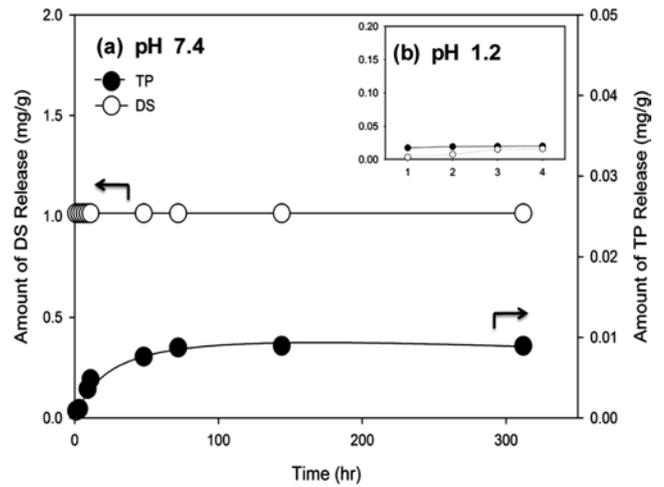


Figure 5. Release profiles of the drugs, theophylline (TP) and diclofenac sodium (DS) from alginate carrier: (a) pH 7.4; (b) pH 1.2.

과 상호인력에 의해 결합하여 내부미립구를 형성하기 때문에 이중미립구는 수축되어 그 크기가 상대적으로 작다. 따라서 표면적이 넓고 중성환경에서 내부미립구의 alginate가 팽윤됨에도 불구하고, 두꺼운 PDLLA 외부층과 담체의 분자인력으로 인하여 TP의 방출은 억제되어, 방출속도 약 0.37 $\mu\text{g/hr}$ 로 극히 적은 양을 방출하는 결과를 나타내었다.

이에 비하여 담체인 alginate와 같은 음이온성을 가지는 DS과의 조합에서는 SEM 표면사진에 보인 바와 같이 PDLLA 외부층이 얇고 균열되어 있으며, 중성환경에서 담체와 약물이 신속히 용해하고 상호 척력의 작용으로 초기에 모든 양이 일시 방출하는 거동을 보였다. 이는 poly(acrylic acid)를 고분자전해질로 첨가한 DS 방출실험에서 동일한 극성인 고분자전해질의 첨가량에 따라 방출량이 증가하는 것과 같은 거동이다.²⁹

상부소화기관인 위 환경에서의 방출거동을 살펴보기 위하여 pH 1.2에서 4시간 동안의 방출결과를 Figure 5(b)에 나타내었다. Alginate는 산성환경에서 이온화되지 못하여 팽윤하지 않는다.³⁰ 따라서 내재된 약물은 그 극성에 관계없이 물리적으로 기질 내에 갇혀있게 되므로 낮은 방출량을 나타내었다. 이와 같이 환경과 구성 성분의 이온성에 따른 극단적인 방출거동은 alginate의 이중미립구의 성형성과 약물용해성의 차이에 기인하는 것으로 생각된다.

Chitosan에 의한 약물방출 효과. pH 7.4에서 chitosan을 기질로 하는 이중미립구의 시간에 따른 약물방출 거동을 Figure 6에 나타내었다. Figure 6(a)의 CT-TP 조합의 경우, 중성환경 하에서 chitosan은 이온화되지 않으므로 팽윤하지 않으며 TP 역시 비활성 상태로 이중미립구 내에 갇혀 있어 약물의 방출량은 초기방출속도 82 $\mu\text{g/hr}$ 로부터 시간이 갈수록 방출속도가 서서히 감소되는 지속방출을 하였다. CT-DS 조

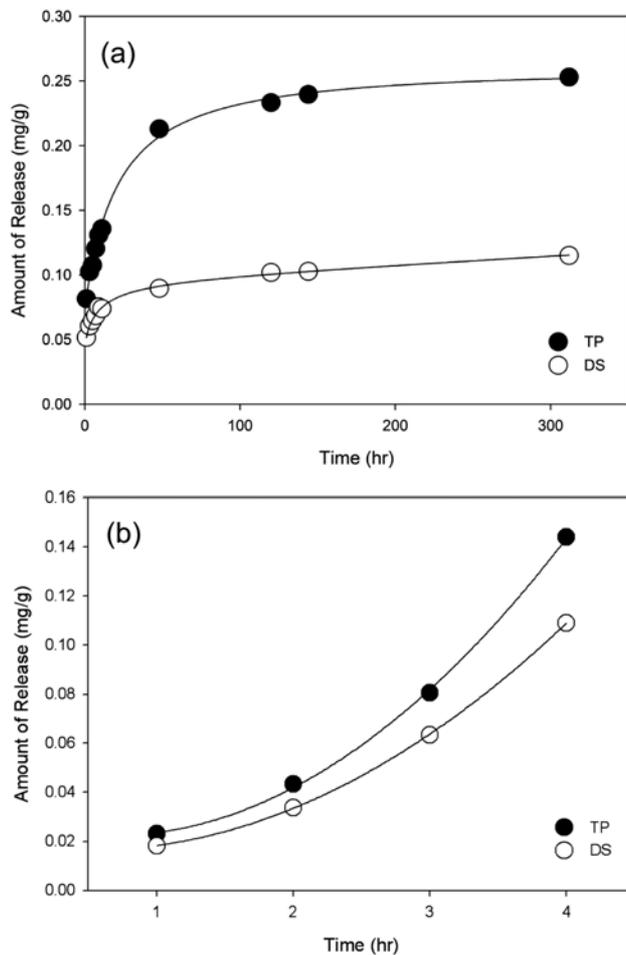


Figure 6. Release profiles of the drugs, theophylline (TP) and diclofenac sodium (DS) from chitosan carrier: (a) pH 7.4; (b) pH 1.2.

합에 있어서는 중성환경에서 DS이 이온화되고 Na^+ 이온을 방출하여 chitosan의 아미노기에 부분적 극성 편재를 가져와 상호인력을 유발함으로써 상대적으로 더 낮은 방출량과 방출속도를 나타내었다.

Figure 6(b)의 pH 1.2 환경에서는 chitosan은 팽윤되고, 초기 1시간 이내에 약물의 방출은 $23 \mu\text{g/hr}$ 로 비교적 지연방출의 특성을 가졌으나, 시간이 갈수록 방출속도가 급속히 증가하여 4시간 후에는 중성환경에서의 방출속도를 능가하였다. 이는 산성용액에서 내부층을 이루는 chitosan의 급속한 표면 젤화로³¹ 인하여 초기에 표면층의 압력이 증가하여 내부에 있는 약물의 확산을 차단함으로써 나타나는 지연방출 현상으로, 점차 내부로 압력이 낮아지므로 약물의 확산이 시간에 따라 빠르게 증가하게 된다. 이와 더불어 외부의 PDLLA층 역시 산성환경에서 빠르게 취화되기 때문인 것으로 해석된다. 그리고 담체와 인력이 작용하는 DS이 TP에 비해 상대적으로 낮은 방출거동을 보였다.

결론

소화기관의 pH 환경에서 담체와 약물의 극성에 따른 약물의 방출거동을 연구하기 위하여, 담체로 음이온성인 alginate 또는 잠재적 양이온성인 chitosan으로 이루어진 내부 코어와 그 외부에 poly(D,L-lactide)로 둘러싼 이중미립구를 준비하여, 조성에 따른 이중미립구의 모폴로지와 pH 7.4와 pH 1.2에서 TP와 PS의 *in vitro* 방출거동을 각각 시험하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Sodium alginate에 TP을 담지한 이중미립구는 두껍고 비교적 작은 100여 μm 직경의 poly(D,L-lactide) 외부 껍질의 내부에 alginate와 TP에 의한 5 μm 이하의 작은 내부미립구의 응집체를 형성하였다.

Sodium alginate에 DS을 담지한 이중미립구는 TP을 담지한 이중미립구보다 두 배 이상 큰 직경의 비교적 얇고 요철이 많은 poly(D,L-lactide) 외부 껍질과 그 내부에 alginate와 DS에 의한 다공체상의 내부 코어를 형성하였다. 특히 chitosan에 TP을 담지한 이중미립구는 매우 균일한 요철 표면을 가지며 직경분포가 비교적 좁은 거의 완전한 구 형태를 형성하였다.

약물방출 거동에 있어서 alginate 담체의 이중미립구는 중성환경에서 약물과 담체의 극성에 따라 반대극성에서는 거의 방출되지 않고 동일 극성에서는 일시에 방출되는 약물의 극성에 따른 효과가 크게 작용하였으며, 산성환경에서는 방출이 모두 제한되는 지연방출을 나타내었다. Chitosan 담체의 이중미립구는 중성환경에서 시간경과에 따라 방출속도가 감소하는 지속방출을 나타내었으며, 산성환경에서는 초기 1시간 내에 지연방출의 효과가 있으나 시간의 경과에 따라 방출속도가 증가하였다.

따라서 담체의 성형과 약물방출 거동에 있어서 담체와 약물의 상호극성과 활성화는 방출환경에 따라서 밀접한 상관관계를 보였으며, 약물전달체를 설계하는데 있어서 주요한 고려사항이 될 것이다.

감사의 글: 이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

참고 문헌

1. L. Illum, *Pharm Res.*, **15**, 9 (1998).
2. P. Baldrice, *Regul. Tox. Pharm.*, **32**, 210 (2000).
3. I. F. Uchegbu and A. G. Schtzelein, *Polymer in Drug Delivery*, CRC Press, New York, 2006.
4. H. Y. Zhou, X. G. Chen, C. S. Liu, X. H. Meng, C. G. Liu, and L. J. Yu, *Biochem. Eng. J.*, **31**, 228 (2006).
5. Z. Lqbal, A. Babar, and M. Ashraf, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **28**, 129 (2002).
6. A. Dashevsky, K. Wagner, K. Kolter, and R. Bodmeier, *Int. J.*

- Pharm.*, **290**, 15 (2005).
7. D. N. Robinson and N. A. Peppas, *Macromolecules*, **35**, 3668 (2002).
 8. G. R. Mahdavinia, A. Pourjavadi, H. Hosseninzadeh, and M. J. Zohuriaan, *Eur. Polym. J.*, **40**, 1399 (2004).
 9. Y. Shin, K. S. Kim, and B. Kim, *Polymer(Korea)*, **32**, 421 (2008).
 10. W. Xu, Q. Gao, Y. Xu, D. Wu, and Y. Sun, *Mater. Res. Bull.*, **44**, 606 (2009).
 11. H. Hosseinkhani, M. Hosseinkhani, E. V. Farahani, and M. N. Haghighi, *Adv. Sci. Lett.*, **2**, 70 (2009).
 12. A. Kader and R. Jalil, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 527 (1998).
 13. A. Kumari, S. K. Yadav, and S. C. Yadav, *Colloid Surface B: Biointerfaces*, **75**, 1 (2010).
 14. S. S. Guterres, H. Fessi, G. Barratt, F. Puisieux, and J.-P. Devissaguet, *Pharm. Res.*, **12**, 1545 (1995).
 15. J. Herrmann and R. Bodmeier, *J. Control. Release*, **36**, 63 (1995).
 16. S. Mao, J. Xu, C. Cai, O. Germershaus, A. Schaper, and T. Kissel, *Int. J. Pharm.*, **334**, 137 (2007).
 17. J. S. Park, J. C. Yang, S. H. Yuk, H. S. Shin, J. M. Rhee, M. S. Kim, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **31**, 189 (2007).
 18. W. L. Lee, C. Loei, E. Widjaja, and S. C. J. Loo, *J. Control. Release*, **151**, 229 (2011).
 19. S. H. Yuk, B. C. Shin, S. H. Cho, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **14**, 675 (1990).
 20. M. George and T. E. Abraham, *J. Control. Release*, **114**, 1 (2006).
 21. M. L. Gonzalea-Rordriguz, M. A. Holgado, C. Sanchez-Lafuente, A. M. Rabasco, and A. Fini, *Int. J. Pharm.*, **232**, 225 (2002).
 22. F. A. Simek-Ege, G. M. Bond, and J. Stringer, *J. Appl. Polym. Sci.*, **88**, 346 (2003).
 23. P. R. Hari, T. Chandy, and C. P. Sharma, *J. Appl. Polym. Sci.*, **59**, 1795 (1996).
 24. F. Maestrelli, N. Zerrouk, C. Chemtob, and P. Mura, *Int. J. Pharm.*, **271**, 257 (2004).
 25. J. K. Park, D. Kim, C. Choi, Y. Jeong, M. Kim, M. Jang, and J. Nah, *Polymer(Korea)*, **32**, 263 (2008).
 26. S. H. Yuk, S. H. Cho, B. C. Shin, S. S. Kim, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **18**, 113 (1994).
 27. S. Puttipatkhachorn, J. Nunthanid, K. Yamamoto, and G. E. Peck, *J. Control. Release*, **75**, 143 (2001).
 28. P. B. O'Donnell and J. W. McGinity, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **28**, 25 (1997).
 29. M. D. Kurkuri and T. M. Aminbhavi, *J. Control. Release*, **96**, 9 (2004).
 30. O. Sanli, N. Ay, and N. Isklan, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **65**, 204 (2007).
 31. F. Mi, N. Her, C. Kuan, T. Wong, and S. Shyu, *J. Appl. Polym. Sci.*, **66**, 2495 (1997).